

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-321902

(43)Date of publication of application : 22.11.1994

(51)Int.Cl.

C07D213/70

A61K 31/44

A61K 31/47

C07D215/36

(21)Application number : 05-139487

(71)Applicant : OTSUKA CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 17.05.1993

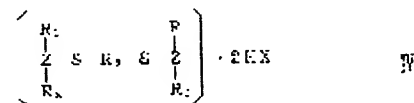
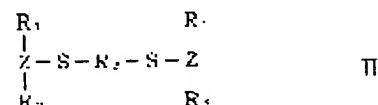
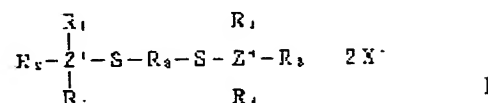
(72)Inventor : KOMA HIROKI

## (54) QUATERNARY AMMONIUM SALT COMPOUND HAVING ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND ITS PRODUCTION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a novel quaternary ammonium salt compound exhibiting an excellent antibacterial effect and a wide antibacterial spectrum and high in safety.

CONSTITUTION: A quaternary ammonium salt compound of formula I (Z is pyridine, quinoline; R3 is 2-18C alkylene or alkenylene; R4 is 6-18C alkyl bonded to the nitrogen atom of Z; R1, R2 are 1-3C alkyl bonded to the atom of Z except the nitrogen atom, OH, amino, 1-13C alkoxy, H; X is anion), e.g. 2,2'-(1,6 dithiohexamethylene)-bis-(1-dodecylpyridinium bromide). The compound of formula I is obtained by reacting a bismercapto compound of formula II with a compound of formula: R1X (R4 is 6-18C alkyl). The compound of formula II is obtained by reacting a mercapto compound of formula III with the formula: X-R3-X and subsequently treating the obtained compound of formula IV with an alkaline solution.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

29.11.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3457028

[Date of registration]

01.08.2003

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- (19)【発行国】日本国特許庁(JP)  
 (12)【公報種別】公開特許公報(A)  
 (11)【公開番号】特開平6-321902  
 (43)【公開日】平成6年(1994)11月22日  
 (54)【発明の名称】抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物及びその製造法  
 (51)【国際特許分類第5版】

C07D213/70

A61K 31/44 ADZ 9454-4C

31/47 ADB 9454-4C

C07D215/36

【審査請求】未請求

【請求項の数】3

【出願形態】FD

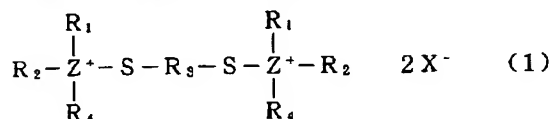
【全頁数】12

- (21)【出願番号】特願平5-139487  
 (22)【出願日】平成5年(1993)5月17日  
 (71)【出願人】  
 【識別番号】000206901  
 【氏名又は名称】大塚化学株式会社  
 【住所又は居所】大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号  
 (72)【発明者】  
 【氏名】高麗 寛紀  
 【住所又は居所】徳島県徳島市川内町富吉230番地の2  
 (74)【代理人】  
 【弁理士】  
 【氏名又は名称】田村 巖

(57)【要約】(修正有)

【目的】既知の第四級アンモニウム塩化合物に比べて、極めて優れた殺菌効果と広い抗菌スペクトルを示し、かつ、安全性の高い第四級アンモニウム塩化合物及びその製造法を提供する。

【構成】一般式(1)で表される抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物及びその製造法。



[式中、Zはピリジン又はキノリンを；R<sub>4</sub>はZの窒素原子に結合したC<sub>6~18</sub>-アルキル基を；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>はZの炭素原子に結合したC<sub>1~3</sub>-アルキル基、水酸基、アミノ基等を；R<sub>3</sub>はC<sub>2~18</sub>-アルキレン基あるいはC<sub>2~18</sub>-アルケニレン基を；Xはアニオンを；それぞれ示す]

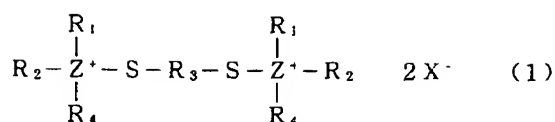
【特許請求の範囲】

する第四級アンモニウム塩化合物。

【請求項1】一般式【化1】で表される抗菌活性を有

【化1】

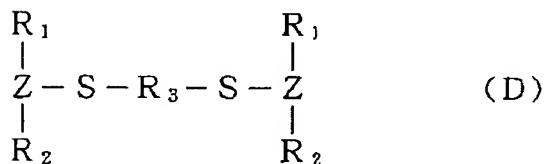
(1)



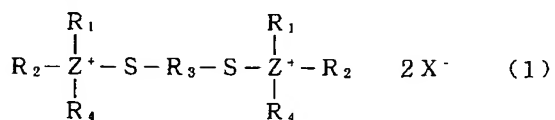
〔式中、Zはピリジン又はキノリンを、R<sub>3</sub>は炭素数2～18のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R<sub>4</sub>はZの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一または異なつて、Zの窒素原子以外の原子に結合した炭素数1～3のアルキル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～3のアルコキシ基あるいは水素原子を、Xはアニオンをそれぞれ示す。〕

【請求項2】 一般式〔化2〕で表されるビスメルカプト化合物(D)と一般式R<sub>4</sub>X (R<sub>4</sub>は炭素数6～18のアルキル基を示し、置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)で表される化合物(E)を反応させることを特徴とする一般式〔化3〕で表される第四級アンモニウム塩化合物の製造法。

【化2】



【化3】



〔式中、Zはピリジン又はキノリンを、R<sub>3</sub>は炭素数2～18のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R<sub>4</sub>はZの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一または異なつて、Zの窒素原子以外の原子に結合した炭素数1～3のアルキル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～3のアルコキシ基あるいは水素原子を、Xはアニオンをそれぞれ示す。〕

【請求項3】 一般式〔化4〕で表されるメルカプト化合物(A)と一般式X-R<sub>3</sub>-Xで表される化合物

(B)を反応させて一般式〔化5〕で表される化合物

(C)を得、次いでアルカリ性溶液で処理して一般式

〔化6〕で表されるビスメルカプト化合物(D)を得、

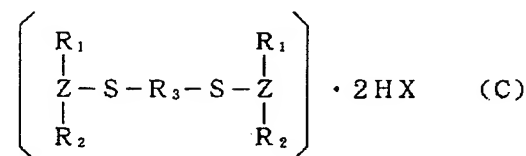
これと一般式R<sub>4</sub>X (R<sub>4</sub>は炭素数6～18のアルキル基を示し、置換基を含んでいてもよい。Xはアニオンを示す。)

で表される化合物(E)を反応させることを特徴とする一般式〔化7〕で表される第四級アンモニウム塩化合物の製造法。

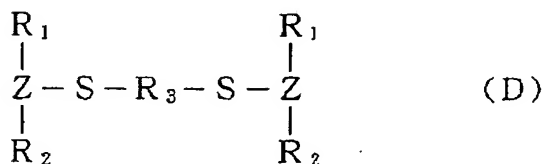
【化4】



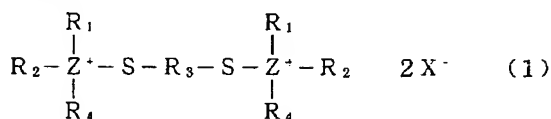
【化5】



【化6】



【化7】



〔式中、Zはピリジン又はキノリンを、R<sub>3</sub>は炭素数2～18のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R<sub>4</sub>はZの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでいてもよい。R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一または異なつて、Zの窒素原子以外の原子に結合した炭素数1～3のアルキル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～3のアルコキシ基あるいは水素原子を、Xはアニオンをそれぞれ示す。〕

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩及びその製造法に関する。

【0002】

【従来の技術】 細菌等に抗菌活性を発揮する第四級アンモニウム塩化合物は古くから知られ現在も広く一般に用いられている。しかしながら、このような化合物は通常、

抗菌活性と同時に人体に対する毒性も高く、使用上の安全性に問題があるため、種々の改良がなされている。

【0003】そこで、本発明者らは鋭意、研究を続けた結果、抗菌活性に極めて優れ、かつ、人体に対する安全性も高い第四級アンモニウム塩化合物を見出し、本発明を完成するにいたった。

#### 【0004】

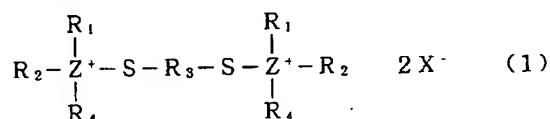
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、既知の第四級アンモニウム塩化合物に比べて、極めて優れた殺菌効果と広い抗菌スペクトルを示し、かつ、安全性の高い新規な第四級アンモニウム塩化合物及びその製造法を提供することにある。

#### 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式(1)で表される抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物及びその製造法に係る。

#### 【0006】

#### 【化8】



[式中、Zはピリジン又はキノリンを、R<sub>3</sub>は炭素数2～18のアルキレン基あるいはアルケニレン基を、R<sub>4</sub>はZの窒素原子に結合した炭素数6～18のアルキル基を示し、いずれも置換基を含んでもよい。R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一または異なつて、Zの窒素原子以外の原子に結合した炭素数1～3のアルキル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～3のアルコキシ基あるいは水素原子を、Xはアニオンをそれぞれ示す。]

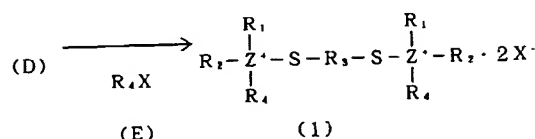
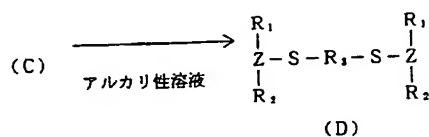
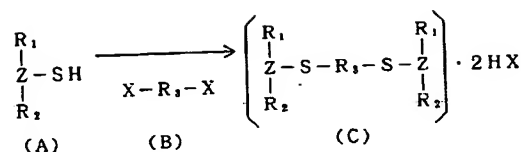
【0007】上記、一般式(1)の化合物において、R<sub>4</sub>のアルキル基は炭素数が6～18の範囲のものが用いられるが、殺菌力の観点から、8～14がより好ましい。

【0008】尚、アニオンについては特に限定されずBr<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>などを含む。尚、アニオンについては、予め希望するものを前述のR<sub>4</sub>Xの段階で、選択することができる。或いは最終化合物を合成したのち、公知の方法でアニオン交換できる。例えば、該最終化合物を可溶性溶媒に溶解した後、希望するアニオンを含有する塩を加え、反応後、濃縮、乾燥、精製することによつて、アニオン交換することも可能である。

【0009】次に本発明の第四級アンモニウム塩化合物の製造方法の一例を反応式で示す。

#### 【0010】

#### 【化9】



【0011】上記一般式(1)の製造方法において化合物(A)から(C)への反応は、化合物(B)に対して、化合物(A)を通常、約2.0～4.0倍モル、好ましくは約2.1～2.5倍モル反応させるのが良い。

【0012】反応は有機溶媒中で行うのが好ましく、一般に約60～110℃の反応温度が好適である。反応生成物(C)は再結晶等の方法により精製することができる。尚、反応時間は約10～48時間が好適である。

【0013】次に、化合物(C)から(D)への反応はまず、化合物(C)を水に溶解した後、アルカリ性溶液で約pH10～12にて処理し、次に有機溶媒で抽出、乾燥および濃縮することによつて化合物(D)を得ることができる。尚、アルカリ性溶液としては約0.5～2.0NのNaOH水溶液が好適である。

【0014】最後に化合物(D)から(1)への反応は、化合物(D)に対して化合物(E)を通常約1.0～3.0倍モル、好ましくは約1.1～1.5倍モル反応させるのが良い。反応は有機溶媒中で行うのが好ましく一般に反応温度約50～100℃、圧力約100～20,000ヘクトパスカル、反応時間約20～70時間が好適である。反応生成物(1)は再結晶等により精製することができる。

【0015】本発明の第四級アンモニウム塩化合物を製造するために用いる化合物(A)としては例えば、2-メルカプトピリジン、4-メルカプトピリジン、2-メルカプト-5-メチルピリジン、2-キノリンチオールなどが使用できる。

【0016】次に、本発明の第四級アンモニウム塩化合物を製造するために用いる化合物(B)としては、1,2-ジクロロエタン、1,2-ジブロモエタン、1,2-ジヨードエタン、1,3-ジクロロプロパン、1,3-ジ

ブロモプロパン、1,3-ジヨードプロパン、1,4-ジクロロブタン、1,4-ジブロモブタン、1,5-ジクロロペンタン、1,5-ジブロモペンタン、1,6-ジクロロヘキサン、1,7-ジブロモヘプタン、1,8-ジブロモオクタン、1,10-ジブロモデカン、1,18-ジクロロオクタデカン、1,6-ジブロモヘキサン、1,5-ジクロロペンテン、1,6-ジブロモヘキセン、1,8-ジヨードオクテンなどが使用できる。

【0017】本発明の第四級アンモニウム塩は種々の細菌に対する殺菌試験を実施したところ、従来の市販第四級アンモニウム塩等に比べて、1/10~1/100の最小殺菌濃度を示し、かつ、広い殺菌スペクトルをもっていることがわかった。従つて、従来の市販殺菌剤の1/10~1/100の濃度の使用量で従来の殺菌効果が期待できるため、経済的で人体に対する安全性も一段と向上する。尚、皮膚刺激試験の結果からみても、本発明の化合物は、安全性が高いことが証明される。

#### 【0018】

【実施例】本発明を実施例により説明する。

【0019】実施例1 中間体2MHの合成 2-メルカプトピリジン（以下2MPと略す）22.2g (0.20モル) をエチルアルコール 100ml に溶解し、室温で攪拌下、1,6-ジブロモヘキサン（以下DBHと略す）24.4g (0.10モル) を滴下し、引き続き 80℃で 24 時間加熱した。次に室温まで反応混合液を冷却し、生じた白色沈殿物を濾過、エチルアルコールで再結晶、次いでこのものを真空ポンプで充分、減圧乾燥すると、白色粉末状の1,6-ビス（2-メルカプトピリジン）ヘキサン臭化水素酸塩（以下2MH・2HBrと略す）42.9g が得られた（2MPに対する2MH・2HBrの収率92.1%）。

【0020】次に2MH・2HBr 23.3g (0.050モル) を水 200ml に溶解し、これに1N-NaOH水溶液を滴下して溶液をpH11に調整した後、ジエチルエーテル 300ml を加えて、抽出した。エーテル層を分液したのち、水層に更に、ジエチルエーテル 300ml を加え抽出した。本操作をもう一度繰り返し、合計3回抽出した。エーテル層の合計約 900ml にモレキュラーシーブ 3A 1/16（和光純薬工業）200g を加え、一昼夜放置後、濾過、濃縮したところ、うすい黄色の溶液状 2,2'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)-ジピリジル（以下2MHと略す）15.0g (0.049モル)（2MH・2HBrに対する2MHの収率98.7%）が得られた。出発原料2MPに対する中間体2MHの収率は90.9%であつた。結果を表1に示す。

【0021】実施例2 最終化合物2MHLの合成 実施例1で得られた中間体2MH 12.2g (0.040モル) をエチルアルコール 100ml に溶解後、ラウリルブロマイド（以下LBと略す）24.8g (0.10モル) を加え、80℃で、800気圧の加圧下で48時間反応させた。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、生じた白色沈殿物を濾過、エチルアルコール/ジエチルエーテル/酢酸エチル=6/2/2の混合溶媒で再結晶、次いでこのものを真空ポンプで減圧乾燥すると白色粉末状の2,2'-(1,6-ジチオヘキサメチレン)-ビス-(1-ドデシルピリジニウムブロマイド)（以下2MHLと略す）31.2g (0.039モル)（2MHに対する2MHLの収率97.3%）が得られた。結果を表2に示す。表2において収率は化合物(D)に対する化合物(1)の収率を示す。得られた2MHLを分析して以下の結果を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2MHL (δ ppm)  
0.81 (t, 6H)、1.20~1.31 (m, 40H)、1.43~1.91 (m, 4H)、3.19~3.41 (m, 8H)、4.80 (m, 4H)、7.01~9.73 (m, 8H)

#### 【0022】元素分析：2MHL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	59.03	59.84
H	8.92	8.79
N	3.77	3.49

【0023】ハロゲン分析（酸素フラスコ燃焼法、分析化学便覧、改訂三版、丸善、p228、1981）：2MHL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
Br	19.39	19.90

【0024】実施例3 中間体2ME、2MDおよび2MOの合成 実施例1において、DBHに代えて、1,2-ジブロモエタン（以下DBEと略す）18.8g (0.10モル)、1,10-ジブロモデカン（以下DBDと略す）30.0g (0.10モル) または1,8-ジブロモ-4-オクテン（以下DBOと略す）27.0g (0.10モル) を使用した以外は、実施例1と同様に反応及び後処理をして、それぞれ中間体2,2'-(1,2-ジチオジメチレン)-ジピリジル（以下2MEと略す）、2,2'-(1,10-ジチオデカメチレン)-ジピリジル（以下2MDと略す）または2,2'-(1,8-ジチオ-4-オクテニレン)-ジピリジル（以下2MOと略す）を得た。結果を表1に示す。

【0025】実施例4 最終化合物2MEL、2MDL

及び2MOLの合成実施例2において中間体2MHに代えて、2ME 9.92g (0.04モル)、2MD 14.4g (0.04モル) または2MO 13.2g (0.04モル) を使用した以外は、実施例2と同様に反応及び後処理をして、それぞれ目的とする最終化合物2, 2'- (1, 2-ジチオジメチレン) -ビス- (1-ドデシルピリジニウムブロマイド) (以下2MELと略す)、2, 2'- (1, 10-ジチオデカメチレン) -ビス- (1-ドデシルピリジニウムブロマイド) (以下2MDLと略す) または2, 2'- (1, 8-ジチオ-4-オクテニレン) -ビス- (1-ドデシルピリジニウムブロマイド) (以下2MOLと略す) を得た。結果を表2に示す。得られた2MEL, 2MDL及び2MOLを分析して以下の結果を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2MEL (δ ppm)

0.82 (t, 6H)、1.21~1.33 (m, 40H)、3.22 (m, 4H)、4.85 (m, 4H)、7.02~9.77 (m, 8H)

【0026】元素分析: 2MEL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	58.11	57.92
H	8.90	8.31
N	4.00	3.75

【0027】ハロゲン分析 (酸素フラスコ燃焼法) : 2MEL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
Br	21.50	21.43

【0028】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2MDL (δ ppm)

0.83 (t, 6H)、1.19~1.40 (m, 40H)、1.45~2.02 (m, 12H)、3.15~3.44 (m, 8H)、4.81 (m, 4H)、7.32~9.01 (m, 8H)

【0029】元素分析: 2MDL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	61.32	61.55
H	9.20	9.09
N	3.33	3.26

【0030】ハロゲン分析 (酸素フラスコ燃焼法) : 2MDL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
Br	18.40	18.63

【0031】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2MOL

(δ ppm)

0.80 (t, 6H)、1.20~1.40 (m, 40H)、1.90 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.78~4.90 (m, 4H)、5.30 (m, 2H)、7.05~9.80 (m, 8H)

【0032】元素分析: 2MOL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	60.90	60.88
H	8.72	8.70
N	3.10	3.38

【0033】ハロゲン分析 (酸素フラスコ燃焼法) : 2MOL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
Br	19.07	19.30

【0034】実施例5 中間体4MHの合成実施例1において、2MPに代えて、4-メルカプトピリジン (以下4MPと略す) 22.2g (0.20モル) を使用した以外は実施例1と同様に反応及び後処理をして、目的とする中間体4, 4'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン) -ジピリジル (以下4MHと略す) を得た。結果を表1に示す。

【0035】実施例6 最終化合物4MHH及び4MHSの合成実施例2において中間体2MHに代えて、4MH 12.2g (0.040モル) を、LBに代えてヘキシルクロライド (以下HCと略す) 6.0g (0.05モル) を、ステアリルクロライド (以下SCと略す) 14.4g (0.05モル) を使用した以外は、実施例2と同様に反応及び後処理をして、それぞれ目的とする最終化合物4, 4'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン) -ビス- (1-ヘキシルピリジニウムクロライド) (以下4MHHと略す) 及び4, 4'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン) -ビス- (1-オクタデシルピリジニウムクロライド) (以下4MHSと略す) を得た。結果を表2に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4MHH (δ ppm)

0.81 (t, 6H)、1.19~1.40 (m, 16H)、1.42~2.00 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.80~4.85 (m, 4H)、7.80 (s, 8H)

【0036】元素分析: 4MHH

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	61.90	61.65
H	8.31	8.44
N	5.10	5.14

【0037】ハロゲン分析 (酸素フラスコ燃焼法) : 4

MHH

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
Cl	12.94	13.03

【0038】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4MHS

(δ ppm)

0.82 (t, 6H)、1.20~1.30 (m, 64H)、1.43~1.20 (m, 4H)、3.19~3.50 (m, 8H)、4.78~4.82 (m, 4H)、7.80 (m, 8H)

【0039】元素分析: 4MHS

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	70.90	70.83
H	10.66	10.67
N	3.10	3.18

【0040】ハロゲン分析 (酸素フラスコ燃焼法) : 4MHS

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
Cl	8.09	8.06

【0041】実施例7 中間体3HHの合成実施例1において、2MPに代えて、2-メルカプト-3-ピリジオール (以下2M3Pと略す) 25.4g (0.20モル) を用いた以外は実施例1と同様に反応及び後処理をして、目的とする中間体2, 2'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン)-ビス- (3-ヒドロキシピリジル) (以下3HHと略す) を得た。結果を表1に示す。

【0042】実施例8 最終化合物3HHLの合成実施例2において中間体2MHに代えて、3HH 13.4g (0.040モル) を使用した以外は、実施例2と同様に反応及び後処理をして、目的とする最終化合物2, 2'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン)-ビス- (3-ヒドロキシ-2-ドデシルピリジニウムブロマイド) (3HHL) を得た。結果を表2に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3HHL (δ ppm)

0.81 (t, 6H)、1.20~1.30 (m, 42H)、1.44~2.02 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.80~4.85 (m, 4H)、7.00~9.50 (m, 6H)

【0043】元素分析: 3HHL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	57.60	57.57
H	8.49	8.40
N	3.30	3.36

【0044】ハロゲン分析 (酸素フラスコ燃焼法) : 3HHL

実測値 (重量%) 理論値 (重量%)

Br 19.11 19.17

【0045】実施例9 中間体2QHの合成実施例1において、2MPに代えて、2-メルカプトキノリン (以下2MQと略す) 32.2g (0.20モル) を使用した以外は実施例1と同様に反応及び後処理をして、目的とする中間体2, 2'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン)-ジキノリル (以下2QHと略す) を得た。結果を表1に示す。

【0046】実施例10 最終化合物2QHLの合成実施例2において中間体2MHに代えて、2QH 16.2g (0.040モル) を使用した以外は、実施例2と同様に反応及び後処理をして、目的とする最終化合物2, 2'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン)-ビス- (1-ドデシルキノリニウムブロマイド) (2QHL) を得た。結果を表2に示す。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2QHL (δ ppm)

0.80 (t, 6H)、1.20~1.30 (m, 40H)、1.40~1.90 (m, 4H)、3.20~3.40 (m, 8H)、4.80~4.90 (m, 4H)、7.50~8.30 (m, 12H)

【0047】元素分析: 2QHL

	実測値 (重量%)	理論値 (重量%)
C	63.80	63.87
H	8.00	8.21
N	3.27	3.10

【0048】ハロゲン分析 (酸素フラスコ燃焼法) : 2QHL

実測値 (重量%) 理論値 (重量%)

Br 17.71 17.72

【0049】実施例11 最終化合物2MHAの合成実施例2で得られた化合物2MHL 8.0g (10ミリモル) をメタノール/水=1/4 (vol/vol) 混合溶媒2l中に溶解後、無水酢酸ソーダ 49.2g (0.60モル) を加え、室温で24時間、攪拌を続けた。この溶液を濃縮したのち、真空ポンプで室温下に、減圧乾燥したところ、白色粉末状混合物が得られた。該混合物にクロロホルム 300mlを加え、ナトリウム塩を濾別した後、クロロホルム溶液を濃縮し、析出した白色結晶を、一昼夜、加熱減圧乾燥したところ、2, 2'- (1, 6-ジチオヘキサメチレン)-ビス- (1-ドデシルピリジニウムアセター

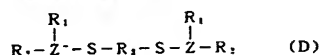









ト) (以下2MHAと略す) が7.2g (9.0 ミリモル) 得られた (2MHLに対する2MHAの収率90%)。

【0050】

【表1】

中間体合成結果一覧表

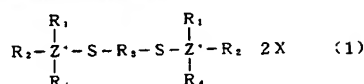











実施例	化合物(D)の略称	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	(A)に対する(D)の収率(%)
1	2MH		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	83.7
3	2ME		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	87.0
3	2MD		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	81.2
3	2MO		H	H	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	83.9
5	4MH		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	89.4
7	3HH		-OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	78.6
9	2QH		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	77.5

【0051】

【表2】

最終物合成結果一覧表



実施例	化合物(1)の略称	Z	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	X	収率(%)
2	2MHL		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Br	97.3
4	2MEL		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Br	80.1
4	2MDL		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Br	95.5
4	2MOL		H	H	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Br	87.6
6	4MHH		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	Cl	98.1
6	4MHS		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	Cl	94.2
8	3HHL		-OH	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Br	92.3
10	2QHL		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Br	88.9
11	2MHA		H	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	-C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	Br	87.6

【0052】

【表3】

# 供試菌

*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27583  
*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145  
*Pseudomonas aeruginosa* IFO 3080  
*Klebsiella pneumoniae* ATCC 4352  
*Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883  
*Proteus rettgeri* NIH 96  
*Proteus mirabilis* IFO 3849  
*Escherichia coli* K12 OOT 8401  
*Escherichia coli* K12 W3110  
*Escherichia coli* NIHJ-JC2  
*Bacillus subtilis* IFO 3134  
*Bacillus subtilis* ATCC 6633  
*Bacillus subtilis* var. niger OUT 4380  
*Staphylococcus aureus* IFO 12732  
*Micrococcus luteus* IFO 12708  
*Staphylococcus aureus* NIHJ-JC1(209P)

【0053】比較例1～2 BAC及びBIGベンザルコニウムクロライド (以下、BACと略す) 及び1,6-ジ(N-p-クロロフェニルピグアナイド)ヘキサシググルコネート (以下BIGと略す) をそれぞれ、比較例1及び2とした。

【0054】試験例1 最小殺菌濃度(MBC)の測定 無菌蒸留水に薬剤(表2の8化合物及び比較例の2化合物)をそれぞれ、2,000ppm(μg/ml)となるように溶解した。この薬剤溶液を無菌蒸留水で2倍の段階希釈を15回繰り返し、希釈系列を調製した。一方、NB(栄養)培地で、18時間前培養した供試菌(表3)を10<sup>6</sup>cells/mlとなるように無菌蒸留水で希釈し、希釈菌液とした。希釈薬剤溶液1mlと希釈菌液1mlを混合し、37℃で10分間接触後、それぞれの試験溶液から、0.1mlを3回採取し、各々、NB培地中に接種した。接種後、24時間、37℃で培養し、増殖の有無を濁度で判定し、MBCとした。結果を表4に示す。

【0055】

【表4】

比較例	実施例									
	2	4	4	4	6	6	8	10	11	12
	2MHL	2MEL	2MDL	2MOL	4MHL	4MHS	3HHL	2QHL	2MHA	BAC BIG
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27563	31.2	31.2	31.2	15.6	31.2	31.2	31.2	31.2	31.2	62.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	62.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3080	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	125
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	15.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	15.6
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	0.5	1.0	1.0	3.9	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	31.2
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3845	3.9	2.0	3.9	3.9	3.9	2.0	3.9	3.9	3.9	31.2
<i>Escherichia coli</i> 112 OUT 8401	2.0	2.0	1.0	3.9	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	62.5
<i>Escherichia coli</i> 112 K3110	3.9	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0	7.8	3.9	3.9	250
<i>Escherichia coli</i> NIH-JC2	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5	1.0	3.9
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	62.5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<0.06	<0.06	0.5	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	0.5	<0.06	125
<i>Bacillus subtilis</i> var. <i>niger</i> DUT 4380	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	0.5	0.5	0.5	0.5	<0.06	250
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	7.8
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 12708	1.0	31.2	1.0	3.9	3.9	3.9	3.9	1.0	1.0	250
<i>Staphylococcus aureus</i> NIH-JC(208P)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	1.0	3.9

	化合物	パッチ除去後			
		1時間	24時間	48時間	72時間
実施例2	2MHL	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例4	2MEL	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例4	2MDL	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例4	2MOL	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例6	4MHL	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例6	4MHS	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例8	3HHL	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例10	2QHL	0/0	0/0	0/0	0/0
実施例11	2MHA	0/0	0/0	0/0	0/0

## 【0060】

【発明の効果】本発明の抗菌活性を有する第四級アンモニウム塩化合物は既知の第四級アンモニウム塩化合物に比べて、極めて優れた殺菌効果と広い抗菌スペクトルを示し、かつ、安全性も高い。

【0056】試験例2 急性皮膚刺激性試験表2の化合物を用い、OECD化学品テストガイドライン2（財団法人 化学品検査協会編）404に基づいて、ニュージーランドホワイト種の雌性ウサギ3匹を用いて、急性皮膚刺激性試験を実施した。

【0057】ウサギの皮膚の小部分に前記化合物の粉末を投与しガーゼパッチでおおいテープで固定した。1, 24, 48 及び 72 時間後、パッチを除去し、皮膚を検査した結果を表5に示す。尚、表5中の数字は以下の状態を意味する。又、表5の同一カラム中の数字は上が紅斑、下が浮腫の結果を示す。

## 【0058】

紅斑	浮腫
0 紅斑なし	浮腫なし
1 極く軽い紅斑	極く軽い浮腫
2 はつきりした紅斑	軽い浮腫
3 中位ないし強度の紅斑	中位の浮腫
4 強度の紅斑	強度の浮腫

## 【0059】

## 【表5】

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

BEST AVAILABLE COPY